IMPACTUL TRATAMENTULUI CU NEBIVOLOL ASUPRA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV ŞI STATUTULUI ANTIOXIDANT LA PACIENȚII SUPUŞI INTERVENȚIEI CORONARIENE PERCUTANE CU IMPLANT DE STENT

Lilia Simionov, doctorandă, Institutul de Cardiologie

Rezumat

Întreruperea ischemiei miocardice în desfăşurare, cauzate de ateroscleroză, prin intervenție coronariană percutană (PCI) constituie o opțiune terapeutică preferată de revascularizare miocardică, dar are un impact traumatic datorită episoadelor scurte de ischemie în timpul procedurii la care se adaugă careva leziuni endoleliale, ca rezultat se eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen, ceea ce denotă declanşarea stresului oxidativ. Pornind de la aceste premise am inițiat un studiu pentru a determina parametrii stresului oxidativ cu semnificație prognostică la pacienții supuşi angioplastiei coronariene, tangențial s-a inițiat tratament antioxidant cu nebivolol pentru a influența terapeutic aceşti parametri. La pacienții selectați în studiu au fost determinate nivelurile circulante ale enzimei antioxidante – superoxid-dismutaza (SOD) şi produsele peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (DAM). Rezultatele acestui studiu ne-au demonstrat că angioplastia coronariană provoacă activizarea stresului oxidativ, exprimată prin mărirea DAM şi micşorarea cantitativă a SOD. În acelaş timp nebivololul micşorează expresia răspunsului prooxidant.

Summary. The impact of treatment with nebivolol on oxidative stress markers and antioxidant status in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation.

Ischemic heart disease is a major public health problem. Interruption of ongoing myocardial ischemia caused by atherosclerosis, percutaneous coronary intervention (PCI) is a preferred treatment option for myocardial revasculariza-

tion, but has a traumatic impact due to short episodes of ischemia during the procedure plus any damage as a result is issued endoleliale a large amount of reactive oxygen species, which indicates the onset of oxidative stress. Starting from these premises we initiated a study to determine the parameters of oxidative stress with prognostic significance in patients undergoing coronary angioplasty, antioxidant treatment was initiated tangential nebivolol to therapeutic influence these parameters. In selected patients in the study were determined circulating levels of antioxidant enzyme - superoxide dismutase (SOD) and lipids peroxidation products - malondialdehyde (MDA). The results of this study we have shown that coronary angioplasty activation causes oxidative stress, expressed by increasing MDA and decreasing the quantity of SOD. At the same time nebivolol decreases expression of prooxidant response.

Резюме. Воздействие лечения небивололом на маркеры окислительного стресса и антиоксидантного статуса у пациентов, подвергающихся чрескожной коронаропластике с имплантацией стента.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительным методом реваскуляризации миокарда, но механическая травма во время процедуры и короткие эпизоды ишемии повреждают эндотелий, в результате освобождается большое количество активных форм кислорода, что указывает на начало окислительного стресса. Исходя из этих положений мы начали исследование, чтобы определить параметры перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, а также влияния небиволола на эти показатели. Определялись уровни циркулирующего антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА). Результаты этого исследования показали, что коронарная ангиопластика провоцирует активизацию окислительного стресса, выражающуюся в увеличение активности МДА и снижение количества СОД. В то же время лечение небивололом уменьшает выраженность прооксидантного ответа.

Introducere. Numeroase studii au demonstrat că pacienţii cu cardiopatie ischemică au un nivel crescut al stresului oxidativ şi un nivel redus al apărării antioxidante. Stresul oxidativ intervine în toate etapele procesului aterosclerotic, de la apariţia primelor striuri lipidice până la fazele de placă ateromatoasă complicată. Întreruperea ischemiei miocardice în desfăşurare, cauzate de ateroscleroză, prin intervenţie coronariană percutană (PCI) constituie o opţiune terapeutică preferată de revascularizare miocardică, dar are un impact traumatic datorită episoadelor scurte de ischemie în timpul procedurii la care se adaugă careva leziuni endoleliale, ca rezultat se eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen. Repercursiunile patologice ale acestei proceduri pot influenţa notabil evoluţia remodelării coronariene şi riscul diferitor complicaţii cardiovasculare majore, iar stresul oxidativ poate avea în acest sens rol de declanşare determinant. Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru între producţia de specii reactive de oxigen şi mecanismele enzimatice şi non-enzimatice de apărare antioxidantă, rezultând în generarea unui exces de specii reactive, care induc leziuni oxidative la nivel celular şi molecular. În sistemele biologice stresul oxidativ este caracterizat de următorii parametri: creşterea producţiei speciilor reactive de oxigen (SRO) şi scăderea antioxidanţilor cu greutate moleculară mică şi a celor lipo-solubili, tulburări ale balanţei redox celulare, alterarea oxidativă a componentelor celulare (biomembrane, proteine, ADN, ARN etc.).

Sistemele enzimatice clasice incriminate ca surse principale de SRO sunt reprezentate de sinteza endotelială a NO disfuncţională (decuplată), NADPH oxidazele şi xantin oxidaza. Speciile reactive de oxigen sunt molecule caracterizate printr-o reactivitate chimică înaltă, capabile să acţioneze ca agenţi oxidanţi. Ele includ radicali liberi precum radicalii superoxid ($O_2^{\cdot}$-) sau hidroxil (OH·), dar şi alte molecule care, deşi, nu sunt radicali, au proprietăţi oxidante, ca peroxid de hidrogen (H_2O_2) sau peroxinitritul (ONOO-). Superoxidul de O_2- unul din cei mai puternici oxidanţi poate capta NO şi induce efecte proinflamatorii, care la rândul lor pot cauza o eliberare mai mare de specii reactive de oxigen. La fel alt oxidant puternic este peroxinitritul (ONOO-) format la interacţiunea radicalului O_2- şi NO. Ca răspuns la numeroase specii reactive de oxigen găsite în sistemele biologice, celulele au evoluat pentru a dezvolta strategii defensive antioxidante puternice. Acest sistem este constituit din antioxidanţi enzimatici: superoxid dismutaza, catalaza, glutation peroxidaza, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza şi antioxidanţi neenzimatici (vitamina E-tocoferol, vitamina A-retinol, vitamina C-acidul ascorbic, glutationul şi acidul uric). Fermenţii antioxidanţi ca catalaza şi SOD neutralizează peroxidul de hidrogen (H_2O_2-) ş.a. SRO. Biomarkerii stresului oxidativ sunt biomarkerii de depleţie antioxidantă şi markerii specifici: produşi de peroxidare lipidică şi produşi de degradare oxidativă a proteinelor şi a ADN. Dialdehida malonică este o aldehidă – produs al peroxidării lipidelor cu efect prooxidant.

În condiţii patologice SRO devin un mesager care transmite semnale extracelulare ce modulează expresia genelor implicate în bolile cardiovasculare, cum sunt cele ale moleculelor de adeziune, genelor proliferative, citochinelor proinflamatorii, metaloproteinazelor. Pentru a limita aceste efecte dăunătoare se impune necesitatea unei protecţii complexe

antioxidante, orientate spre neutralizarea SRO, prin implementarea unor noi strategii terapeutice. În pofida evidenţelor clare ale implicării speciilor reactive de oxigen în patologiile cardiovasculare tratamentul antioxidant oral în ateroscleroză şi restenoză, cu excepţia probucolului, n-a avut succes. Nebivololul este un β-blocant ultracardioselectiv, de generaţia a treia, înzestrat cu proprietăţi antioxidante, care se manifestă prin reducerea expresiei şi nivelurilor proteice ale moleculelor implicate în adeziune, inflamaţie şi remodelarea vasculară induse de stresul oxidativ. Despre interacţiunea directă şi antioxidantă dintre nebivolol şi SRO ne relatează datele unui studiu efectuat pe şobolani, conform rezultatelor acestuia s-a constatat că administrarea nebivolol a cauzat eliminarea directă a SRO prin degradarea lor, astfel reducând inactivarea oxidativă a NO. Conform datelor altui studiu efectuat de Troost nebivololul reduce excreţia în urină a 8- iso-prostoglandin F2a (un marker a stresului oxidativ sistemic) la voluntarii sănătoşi. Ulterior Fratta Pasini a relatat despre reducerea SRO şi creşterea NO (prin micşorarea inactivării oxidative) la pacienţii hipertensivi trataţi cu nebivolol. În aceste studii s-au evaluat proprietăţile antioxidante ale nebivololului la voluntarii tineri şi pacienţii hipertensivi. Pornind de la aceste premise am iniţiat un studiu pentru a elucida efectele tratamentului cu nebivolol asupra markerilor stresului oxidativ şi statutului antioxidant la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutane cu implant de stent.

Material şi metode. În studiu au fost incluşi 110 pacienţi supuşi PCI cu implant de stent, I lot – 50 pacienţi au primit nebivolol, al doilea lot – 60 pacienţi au administrat bisoprolol tangenţial cu tratamentul convenţional, inclusiv statinele şi dubla terapie antiagregantă. Pacienţii au fost evaluaţi pre-, la 24 ore post – PCI şi la 1 lună postprocedural în cadrul laboratorului de cardiologie intervenţională al Institutului de Cardiologie. Au fost apreciate: enzima antioxidantă – superoxiddismutaza (SOD) şi produsele peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (DAM). Dinamica valorilor SOD şi DAM au fost apreciate la ambele loturi de pacienţi expuşi angioplastiei şi tangenţial la 40 de persoane sănătoase (grupul de control).

Rezultate. Evaluarea markerului sistemului oxidant a scos în evidenţă următoarele aspecte: nivelurile circulante preprocedurale ale DAM sunt elevate semnificativ în ambele loturi, constituind 9,6 μM/L în I lot şi 13,64 μM/L în lotul II comparativ cu grupul de control (4,26 μM/L) ($p<0,05$) (fig.1). În primele 24 ore post- procedural se decelează o elevare marcată a DAM la 21,06 μM/L în lotul pacienţilor ce au administrat bisoprolol vs lotul de referinţă. Remarcabilă este descreşterea acestui marker în lotul pacienţilor ce au administrat nebivolol constituind 9,18 μM/L faţă de lotul II care au administrat bisoprolol. La interval de o lună postprocedural persistă acelaş decalaj al DAM constituind 8,69 μM/L în lotul pacienţilor ce au primit nebivolol vs 19,16 μM/L determinate în lotul II – pacienţii care au administrat bisoprolol.

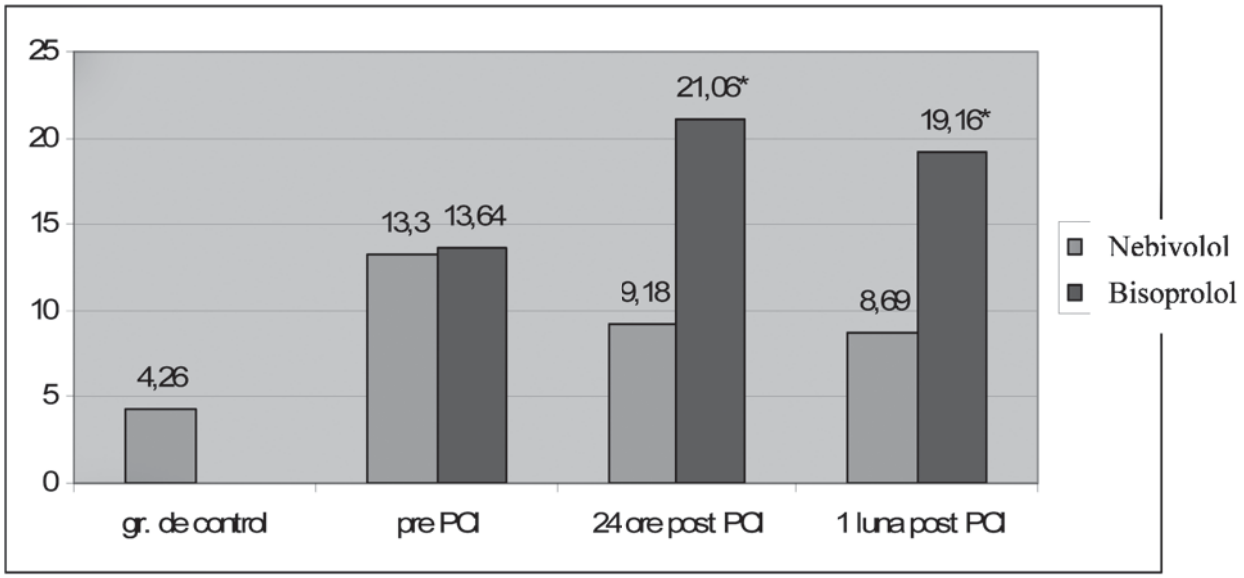
Totodată aprecierea SOD la pacienţii supuşi angioplastiei coronariene a relevat reducerea valorilor superoxid-dismutazei în ambele loturi, constituind 791,8 u/c în I lot şi 840,21 u/c în lotul II faţă de paternul de referinţă –1190 u/c ($p<0,05$), ce ne mărturiseşte despre faptul că sistemului antioxidant este deja compromis preprocedural la aceşti pacienţi comparativ cu paternul de referinţă. Către perioada de 24 ore superoxid-dismutaza suportă o redresare în ambele loturi, reprezentând 805,72 u/c în I lot şi 871,11 u/c în lotul II. Această tendinţă se menţine la interval de o lună de la intervenţia coronariană, constituind 837,17 u/c în I lot şi 940,15 u/c în lotul II.

Discuţii. Cardiopatia ischemică *di per se* este o situaţie în care se determină o compromitere a sistemului de peroxidare lipidică prin creşterea activităţii markerilor stesului oxidativ şi micşorarea nivelelor indicilor de protecţie antiperoxidică. Pacienţii supuşi PCI se prezentau iniţial procedurii cu valori majorate ale DAM şi valori scăzute ale SOD faţă de lotul de control. Barotrauma în urma procedurilor de angioplastie cu stent induce stresul oxidativ. Formarea speciilor reactive de oxigen este echilibrată prin sistemul antioxidant.

Tratamentele antioxidant ar putea amplifica capacitatea mecanismelor naturale de protecţie.

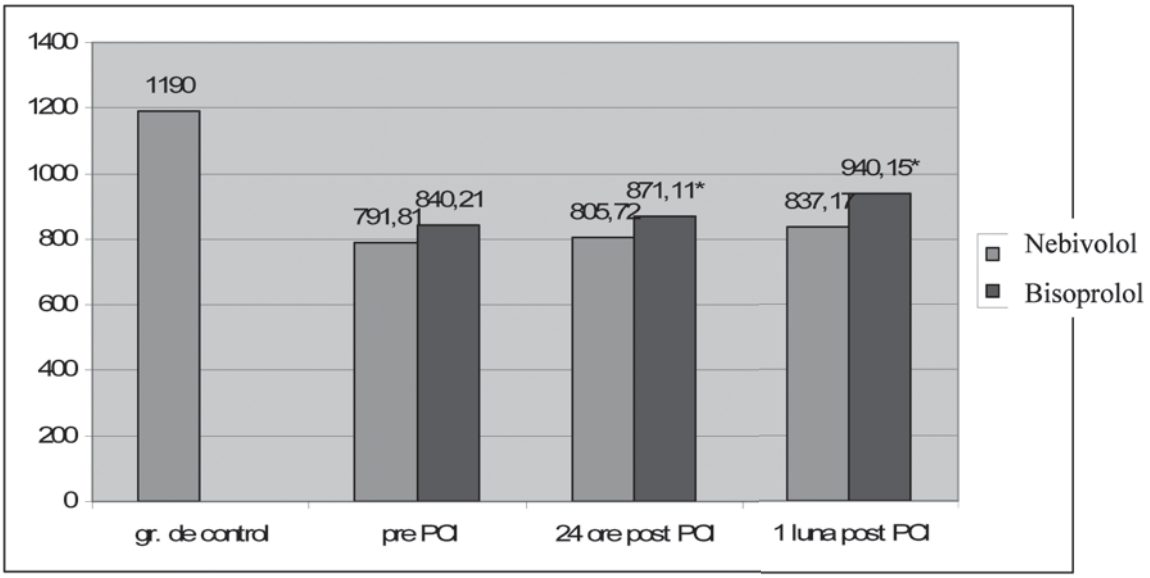
În urma studiului efectuat s-au obţinut dovezi privind proprietăţile antioxidante ale nebivololului. Preprocedural se determină micşorarea nivelurilor serice a enzimei antioxidante – superoxid-dismutaza (SOD) cu 30%, către perioada de 24 ore SOD suportă un grad neînsemnat de redresare, iar la interval de o lună postprocedural valorile SOD se majorează semnificativ în ambele loturi. Analizând markerul sistemului prooxidant – dialdehida malonică (DAM) se determină rezultate identice preprocedural, dar la un interval de 24 ore postprocedural DAM creşte cu 14% la pacienţii supuşi angioplastiei coronarine fără medicaţie cu nebivolol vs descreşterea acestui marker la pacienţii evaluaţi pe fondal de tratament cu nebivolol, în dinamică valorile acestui marker fiind în continuă descreştere în ambele loturi.

Deasemenea au fost analizate rezultatele altui studiu efectuat în Turcia, în cadrul căruia au fost selectaţi 30 de pacienţi diagnosticaţi cu sindromul – X cardiac, repartizaţi în două loturi [13]: primul lot de pacienţi au administrat nebivolol, al II lot – metoprolol. La aceşti pacienţi au fost prelevate monstre



*p<0,05

Figura 1. *Dinamica valorilor dialdehidei malonice (DAM) (μM/L) în lotul cu Nebivolol vs Bisoprolol*



*p<0,05

Figura 2. *Dinamica valorilor superoxid-dismutazei (SOD) (u/c) în lotul cu Nebivolol vs Bisoprolol*

sanguine înainte de iniţierea tratamentului şi peste 12 săptămâni, fiind determinate nivele serice ale SOD şi DAM. Înainte de iniţierea tratamentului cu nebivolol valorile DAM erau elevate, iar activitatea SOD semnificativ micşorată, la intervalul de trei luni după tratament au crescut valorile SOD şi s-a micşorat nivelul seric al DAM, valorile acestor markeri au rămas neschimbate la pacienţii care au primit metoprolol.

Astfel rezultatele acestui studiu coincid cu datele cercetării noastre, sugerând proprietăţi antioxidante ale nebivololului.

Concluzii

1. Procedura de angioplastie coronariană compromite sistemul de peroxidare lipidică exprimată prin creşterea DAM-markerului stresului oxidativ, aceste valori fiind accentuate de implantarea stentului.

2. Tratamentul cu nebivolol atenuează răspunsul prooxidant asociat procedurii de angioplastie apreciată prin creştere mai mică a activităţii DAM faţă de tratamentul cu bisoprolol.

3. Atât nebivololul, cât şi bisoprololul micşorează activitatea stresului oxidativ prin creşterea cantităţii componentului sistemului antioxidant SOD, nivelele

căruia sunt în continuă creştere pe tot parcursul tratamentului.

Bibliografie

1. Ernesto L. Schiffrin Oxidative Stress, Nitric Oxide Synthase, and Superoxide dismutase Matter of Imbalance Underlies Endothelial Dysfunction in the Human Coronary Hypertension 2008: 51:31-32.

2. Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. Circ J. 2009 Mar;73(3):411-8. Epub 2009 Feb 4.

3. Janssens S.P., Shimouchi A., Quertermous T. et al. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. J Biol Chem 1992;267:14519.

4. Serruys P.W., Kutryk M.J., Ong A.T. Coronary-artery stents. N Engl J Med 2006;354:483-95. Pendyala LK, Yin X, Li J, Chen JP, Chronos NA, Hou D. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction. JACC CardiovascInterv2009;2:1169-1177.

5. Endothelial dysfunction in rat mesenteric artery after regional cardiac ischaemia– reperfusion. January 1, 2012 Experimental Physiology, *97,* 70-79.

6. Hua Cai, David G. Harrison. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. Circulation Research. 2000;87:840-844.

7. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., Ge L., Sangiorgi G.M., Stankovic G. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-elutingstents.JAMA.2005;293:2126–30.

8. Stone G.W., Rizvi A., Newman W., Mastali K., Wang J.C., Caputo R. et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N EnglJ-Med. 2010;362:1663–74.

9. Bellosta S., Bernini F., Ferri N., Quarato P., Canavesi M., Arnaboldi L. et al. (1998) Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 137 Suppl.:S101–S109.

10. Muhlestein J.B. Endothelial dysfunction associated with drug-eluting stents what, where, when, and how? J Am Coll Cardiol 2008;51:2139-40.

11. Iuliano L., Praticò D., Greco C. et al. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostan formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA J Am Coll Cardiol 2001;37:76-80.

12. Ciobanu L. Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană, Romanian Journal of Cardiology,Vol. 23, Supliment B,2013,324-178.

13. Husamettin Erdamar. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status în patients with cardiac syndrome – X, Therapy and prevention, 2009, 238-124.